

Фиксираните нискодозови комбинации от антихипертензивни медикаменти – средство за постигане на оптимален контрол на артериалното налягане

Доц. Д. Раев, гм

Клиника по кардиология и интензивно лечение, Медицински институт - МВР, София

Според последните препоръки на Американското и Европейското дружество по кардиология и хипертония главната цел на лечението на пациентите с хипертония е да се постигне максимална редукция на дългосрочния риск от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Това изисква лечение на всички реверзибилни рискови фактори (тютюнопушене, дислипидемия и захарен диабет), адекватно третиране на съпътстващите заболявания и редуциране на повишеното кръвно налягане (КН). На базата на сегашните данни, получени от медицината на доказателствата, двете дружества препоръчват интензивна редукция на КН под 140/90 mm Hg (табл. 1).

	СКН (mm Hg)	ДКН (mm Hg)
Всички пациенти	<140	<90
Диабетици	<130	<90
Бъбречно болни	<130	<90

Табл. 1. Терапевтични цели според препоръките на Американското и Европейското дружество по хипертония (2003)

Оптималното контролирано КН – мит или реалност?

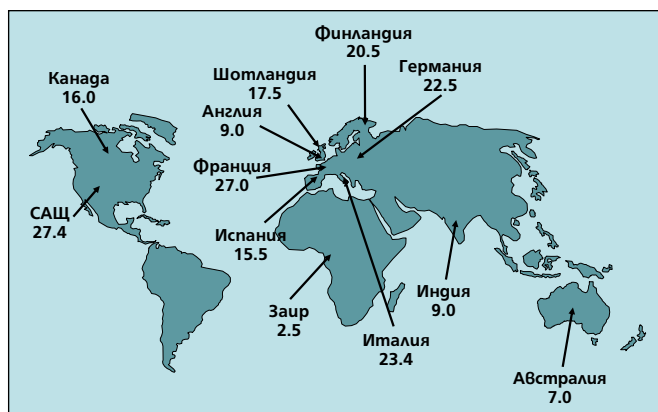
През последните години много държави постигнаха значителен прогрес в диагностицирането и контрола на хипертонията, но въпреки това честотата на хипертониците с оптимално контролирано кръвно налягане (КН<140/90 mm Hg) е много ниска (фиг. 1). В САЩ са диагностицирани 68% от хипертониците, 53% се лекуват, но само при 27% от тях се постига оптимален контрол. В Англия картината е още по-лоша – 33% диагностицирани, 26% лекувани и само 6% оптимално контролирани. Резултатите от изследването HOT показваха, че оптимално контролираното КН е постижима цел – при 86% от участващите пациенти диастолното КН е било снижено под 90 mm Hg.

Причини за неоптимален контрол на КН

Причините за неуспешно постигане на оптимален контрол са комплексни. От една страна

са социално-икономическите фактори като етническа бариера, ниска здравна култура, висока цена на медикаментите и медицинското обслужване. Очакванията са, че при хипертоник със свободен достъп до специалист и безплатни медикаменти КН би било оптимално контролирано. Изследванията показват, че това не е така. От проследени в САЩ 800 мъже-хипертоници, получаващи безплатни медицински прегледи и медикаменти на много ниски цени, само 25% са подържали КН<140/90 mm Hg.

Друга причина са факторите, свързани с водещия лечението лекар (най-често семеен лекар). Сред пациентите е възприето схващането, че нормалното КН е синоним на добро здраве. Това обяснява защо пациентът априори трудно приема диагнозата артериална хипертония, особено като се има предвид, че в мнозинството случаи тя е безсимптомна. Тук е мястото на семейния лекар (тъй като най-често той пръв я диагностицира) да изясни на пациента какво означава хипертонията, свързания с нея сърдечно-съдов риск и необходимостта от постоянното ѝ лечение. Въпреки наличните ръководства за лечение на КН, изследванията показват, че те рядко се прилагат в практиката. При 84% от пациентите с неконтролирано КН лекарите не про-



Фиг. 1. Честота на пациентите (%) с оптимално контролирана хипертония (КН<140/90 mm Hg) в различните страни

менят текущата терапия (фиг. 3). Освен това е установено, че трудно се променя клиничното поведение на семейния лекар. Много показателно е изследване, проведено при 25 семейни лекари в Англия. След специално проведен курс за лечение на КН са проследени 740 техни пациенти в продължение на 12 месеца. Преди проведеното обучение 69% от тях са били с КН >160/90 mm Hg, а след него такива стойности на КН са отчетени при 64%.

Трета важна причина за неоптималния контрол на КН е слабият комплайънс на пациентите към антихипертензивните медикаменти. Проведено проучване сред семейни лекари от Франция, Италия, Великобритания показва, че 70% от неуспеха на терапията се дължи на лошия комплайънс. Въпреки че дори пълното спиране на медикаментите за 1-2 дни не се проявява като рязко повишение на КН, в дългосрочен план лошият комплайънс е пряко свързан с повишение на сърдечно-съдовия риск. Влиянието на комплайънса върху рехоспитализацията е било изследвано при 113 хипертоници за период от 18 месеца. 28 от тях са били рехоспитализирани по причини, свързани с хипертонията. 39% от рехоспитализираните пациенти са били с лош комплайънс, докато само 11% от нерехоспитализираните са били с лош комплайънс.

Фактори, определящи комплайънса

Няколко фактори са свързани пряко с комплайънса на пациентите: поносимост към медикамента, зависима от страничните лекарствени ефекти, ефикасност на антихипертензивната терапия като цяло и опростяването на дозовия режим.

Докато при повечето хипертоници високото КН протича асимптомно, то антихипертензивната терапия може да провокира нежелани лекарствени реакции. Това обяснява защо е толкова трудно в дългосрочен план за редуца пациенти да се придържат към предписаната им терапия. Действително, появата на не-

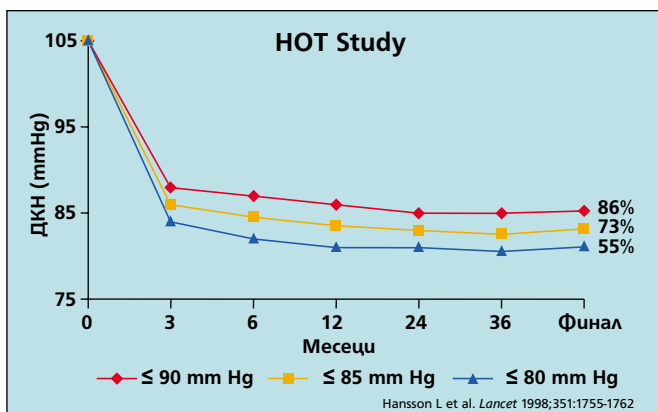
желани лекарствени реакции е една от основните причини за прекъсване на антихипертензивната терапия. Изследване, проведено при хипертоници в продължение на 1 година, показва, че само 17 % от пациентите без странични лекарствени реакции самостоятелно са модифицирали (редукция на дозата, спиране на медикамента) терапията си за разлика от тези с един, два или повече лекарствени проблеми – съотв. 29%, 41% и 58%. Изборът на първоначалната терапия може да предопредели дългосрочния комплайънс. Изследване, проведено в Канада, показва, че АСЕ-инхибиторите преобладават към най-добър комплайънс (83% от пациентите продължават да ги вземат след 1 година), следвани от калциевите антагонисти (81%), бета-блокери (78%) и диуретиците (74%). АСЕ-инхибиторите са с добра поносимост и като правило не повлияват негативно качеството на живот. Това улеснява дългосрочния комплайънс. Същото важи и за ангиотензин-рецепторните (АР) блокери, чиято поносимост е сравнима с тази на плацебо и за нискодозовите комбинации от антихипертензивни медикаменти.

Не трябва да се забравя, че има и пациенти, стриктно следващи предписания им лекарствен план и въпреки това непостигащи оптимален контрол. Това обикновено ги обезкуражава и те са склонни да прекъснат терапията си. В този случай ранното инициране на ниско-дозова комбинация, която по правило е по-ефикасна от монотерапията, ще помогне за мотивацията на тези пациенти и ще подобри комплайънса им.

Опростяването на дозовия режим е много важна стъпка за постигане на дългосрочен комплайънс. В този аспект еднократният прием на дългодействащ медикамент (високо Т/Р-ratio) или ниско-дозова комбинация се асоциира с подобър комплайънс. Едно наскоро проведено изследване с използване на електронни флакони, позволяващи отчитане на действителния час на прием на медикаментите, показва огромна разлика в придържането към дозовия режим при пациенти с еднократен и двукратен дозов режим, съответно 49% и 5%. Разликата в постигане на оптимален контрол на КН също е в полза на еднократния режим – 31% срещу 16% за групата на двукратно дозиране.

Предимства на комбинираната ниско-дозова терапия пред монотерапията

В последното си ръководство за лечение на хипертонията Европейското дружество по кардиология дава възможност за избор на стартовата антихипертензивна терапия – монотерапия или комбинация от два медикамент в ниски

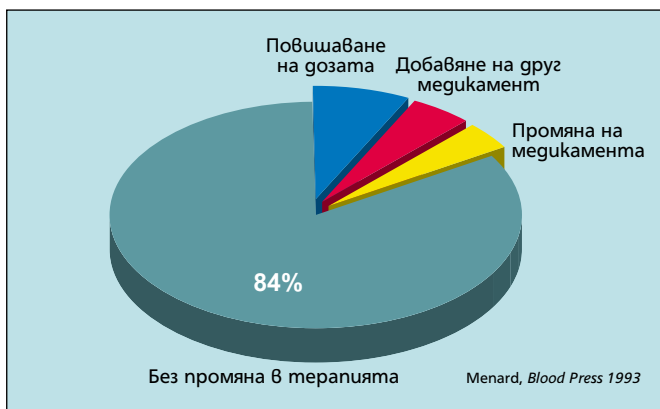


Фиг. 2. Честота на пациентите, при които е постигната оптимална редукация на диастолното кръвно налягане (ДКН)

доза (фиг. 3). Явно преимущество на монотерапията е ненужното третиране на пациентите, повлияващи се от терапията, с втори медикамент. Това обаче е рядкост, като се има предвид ниската ѝ ефективност – едва 25-40%. Последващата процедура на превключване на различни медикаменти до откриване на ефективния е трудоемка и фрустрираща за пациента и лекаря и може да доведе до нисък комплайънс.

Преимствата на комбинацията от два медикамента в ниски дози са няколко. По принцип комбинираната терапия е по-ефективна, тъй като хипертонията е хетерогенна в патогенезата си и два медикамента повлияват повече патогенни фактори в сравнение с един медикамент. Подтискането на един регулаторен механизъм от даден медикамент често води до компенсаторна, повишаваща КН реакция от друг механизъм. Обикновено вторият медикамент подтиска този нежелан отговор. Проучването HOT доказва, че за постигане на оптимален контрол на диастолното КН < 90 mm Hg при 63% от пациентите е необходим втори медикамент, за ДКН < 85 mm Hg – при 68% и за да се постигне ДКН < 80 mm Hg – при 74%.

Комбинираната терапия е по-добре поносима от пациентите, тъй като е свързана с по-малко странични ефекти. Това е така, защото ефикасността на много медикаменти е логаритмична функция на концентрацията им в плазмата, което означава, че за удвояване на ефекта им е необходимо около 10-кратно повишение на плазмената им концентрация, предизвикващо обикновено странични ефекти. По-редките стра-



Фиг. 3. Терапевтична стратегия на семейните лекари в Европа при 16300 пациенти с неконтролирана хипертония

нични ефекти повишават комплайънса. Изследванията показват, че придържането на пациентите към даден терапевтичен режим значимо се редуцира, ако е налице "терапевтична турбулентност", т.е. ако той бъде променен скоро след започването му (смяна на медикамент, добавяне на нов медикамент). Едно проведено в Германия изследване разкри, че най-честите причини за "терапевтична турбулентност" са неадекватният контрол (48%) и страничните нежелани ефекти (30%). За това високата ефективност в началото на лечението и липсата на нежелани ефекти намаляват нуждата от смяна на медикаментите и са предпоставка за по-добър комплайънс.

Възможни са множество комбинации от медикаменти, но особено удачни са комбинациите на АСЕ-инхибитор/АР-блокатор с диуретик, които симултанно атакуват няколко регулаторни системи, отговорни за повишение на КН. Атрактивността им е фармакологично обусловена. АСЕ-инхибиторите/АР-блокаторите са с отлична поносимост, ефективно блокират ренин-ангиотензиновата система, редуцират реактивния хипералдостеронизъм (породен от диуретика), а според последни данни имат и допълнителни ефекти, освен антихипертензивните. От друга страна малките дози диуретици потенцират значимо ефекта им без съществени неблагоприятни метаболитни ефекти. Пример за такава фиксирана комбинация от ниски дози АСЕ-инхибитор (еналаприл) и диуретик (хидрохлоротиазид) е препаратът Co-Renapril®.

Заклучение

Въпреки наличието на антихипертензивни медикаменти от различни класове, при голямата част от пациентите дори в развитите страни хипертонията не е оптимално контролирана било поради не провеждане на интензифицирана терапия или поради нисък комплайънс. В този контекст препаратите с фиксирани комбинации от антихипертензивни медикаменти в ниски дози са много атрактивни заради добрата си ефикасност, дължаща се на симултанно им въздействие върху различни патогенетични фактори, отличната си поносимост, свързана с ниските дози, опростения си дозов режим и очакванията за подобряване на дългосрочния комплайънс.